



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 08333245 A

(43) Date of publication of application: 17.12.1996

(51) Int. Cl. A61K 31/19

A61K 31/19, A61K 31/19, A61K 9/107, A61K 47/26, A61K 47/34,
A61K 47/36

(21) Application number: 07140137

(22) Date of filing: 07.06.1995

(71) Applicant: TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(72) Inventor: OKUDAIRA ICHIRO

NAITO MAYUMI

HASEGAWA KAZUO

NAKAJIMA TOSHIKI

TSUNODA KENJI

(54) IBUPROFEN SUSPENSION LIQUID

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain an ibuprofen suspension liquid having improved stability of ibuprofen, eliminating or alleviating an irritating feeling and bitterness during administration.

CONSTITUTION: This ibuprofen-containing suspension liquid comprises 0.001-10wt.% of a thickening agent (e.g. xanthan gum) and a 0.001-10wt.% of a

surfactant (e.g. sucrose fatty acid ester). An antiseptic and a sweetener are completely dissolved in an aqueous solution having pH2 to pH5 in which a pH adjuster (e.g. phosphoric acid buffer solution) is dissolved. The thickening agent and the surfactant are dispersed into the solution, which is mixed with ibuprofen and optionally other pharmacodynamically effective components, a spice, etc., and heat-treated at 55-65°C for 10-20 minutes to give the objective ibuprofen suspension liquid. The ibuprofen suspension liquid contains 1-60mg/ml ibuprofen.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

IBUPROFEN SUSPENSION LIQUID

Publication number: JP8333245

Publication date: 1996-12-17

Inventor: OKUDAIRA ICHIRO; NAITO MAYUMI;
HASEGAWA KAZUO; NAKAJIMA
TOSHIAKI; TSUNODA KENJI

Applicant: TAISHO PHARMA CO LTD

Classification:

- international: A61K9/107; A61K31/19; A61K47/26;
A61K47/34; A61K47/36; A61P25/04;
A61P29/00; A61K9/107; A61K31/185;
A61K47/26; A61K47/34; A61K47/36;
A61P25/00; A61P29/00; (IPC1-7):
A61K31/19; A61K9/107; A61K31/19;
A61K47/26; A61K47/34; A61K47/36

- European:

Application number: JP19950140137 19950607

Priority number(s): JP19950140137 19950607

Report a data error here

Abstract of JP8333245

PURPOSE: To obtain an ibuprofen suspension liquid having improved stability of ibuprofen, eliminating or alleviating an irritating feeling and bitterness during administration.

CONSTITUTION: This ibuprofen-containing suspension liquid comprises 0.001-10wt.% of a thickening agent (e.g. xanthan gum) and a 0.001-10wt.% of a surfactant (e.g. sucrose fatty acid ester). An antiseptic and a sweetener are completely dissolved in an aqueous solution having pH2 to pH5 in which a pH adjuster (e.g. phosphoric acid buffer solution) is dissolved. The thickening agent and the surfactant are dispersed into the solution, which is mixed with ibuprofen and optionally other pharmacodynamically effective components, a spice, etc., and heat-treated at 55-65 deg.C for 10-20 minutes to give the objective ibuprofen suspension liquid. The ibuprofen suspension liquid contains 1-60mg/ml ibuprofen.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-333245

(43) 公開日 平成8年(1996)12月17日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/19	ABE		A 6 1 K 31/19	ABE
	AAG			AAG
	AAH			AAH
9/107			9/107	E
47/26			47/26	H
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 5 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平7-140137	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成7年(1995)6月7日	(72) 発明者	奥平 一郎 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(72) 発明者	内藤 真由美 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(72) 発明者	長谷川 和夫 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 北川 富造
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 イブプロフェン懸濁液剤

(57) 【要約】

【目的】 イブプロフェンの遊離を抑え安定なイブプロフェン懸濁液剤を提供すること、すなわち服用時の刺激感、苦味が除去或いは軽減されたイブプロフェン懸濁液剤を提供すること。

【構成】 イブプロフェンを含有する懸濁液剤において、イブプロフェン、増粘剤及び界面活性剤の共存下で加熱処理することを特徴とするイブプロフェン懸濁液剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 イブプロフェンを含有する懸濁液剤において、イブプロフェン、増粘剤及び界面活性剤の共存下で加熱処理することを特徴とするイブプロフェン懸濁液剤。

【請求項2】 増粘剤がキサンタンガム、プルラン、デキストラン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、カラギーナン、グアーガム、タラガム、ローカストビーンガム、アルギン酸ナトリウム、キト酸、タマリンドガムである請求項1記載のイブプロフェン懸濁液剤。

【請求項3】 増粘剤がキサンタンガム、デキストラン、プルラン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウムである請求項1記載のイブプロフェン懸濁液剤。

【請求項4】 界面活性剤がショ糖脂肪酸エステル類、ステアリン酸ポリオキシシル類、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ポリオキシエチレンモノ脂肪酸エステル類である請求項1記載のイブプロフェン懸濁液剤。

【請求項5】 懸濁液剤1ml当たりイブプロフェンが1～60mg、増粘剤が0.001～10重量%及び界面活性剤が0.001～10重量%配合されていることを特徴とする請求項1記載のイブプロフェン懸濁液剤。

【請求項6】 懸濁液剤1ml当たりイブプロフェンが1～60mg、増粘剤が0.01～3重量%及び界面活性剤が0.0025～2重量%配合されていることを特徴とする請求項1記載のイブプロフェン懸濁液剤。

【請求項7】 55～65℃の範囲で加熱処理することを特徴とする請求項1記載のイブプロフェン懸濁液剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、イブプロフェンの安定性が改善され、服用時の刺激感、苦味が除去或いは軽減された内服のイブプロフェン懸濁液剤に関する。

【0002】

【従来の技術】イブプロフェンを含有する懸濁液剤は、服用時におけるイブプロフェンの刺激感、苦味が強いいため、満足できる服用感が得られていなかった。この刺激感、苦味はイブプロフェンが遊離し、その結晶が成長し沈澱・凝集が起こることに起因すると考えられている。イブプロフェン懸濁液剤の苦みのマスキングに関するものとしては、特開平1-258618号及び特開平2-286615号に記載された技術等が知られているが、未だ満足できる服用感が得られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明はイブプロフェンの遊離を抑え安定なイブプロフェン懸濁液剤を提供すること、すなわち服用時の刺激感、苦味が除去或いは軽減されたイブプロフェン懸濁液剤を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、イブプロフェン懸濁液剤の安定性を確保するため、増粘剤及び界面活性剤の量的・質的な影響を鋭意検討した結果、増粘剤及び界面活性剤の共存下で加熱処理をすることにより増粘剤へのイブプロフェンの吸着性が高まり、これにより安定性が向上し、さらにまた服用時の刺激感及び苦味の除去或いは軽減がされることを見だし、本発明を完成した。

10 【0005】本発明は、イブプロフェンを含有する懸濁液剤において、イブプロフェン、増粘剤及び界面活性剤の共存下で加熱処理することを特徴とするイブプロフェン懸濁液剤である。

【0006】本発明において増粘剤とは、キサンタンガム、プルラン、デキストラン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、カラギーナン、グアーガム、タラガム、ローカストビーンガム、アルギン酸ナトリウム、キト酸、タマリンドガム等の乳化安定性作用の小さい増粘剤であり、これらを1種又は2種以上配合する。これらの増粘剤の配合量は、製剤全量に対して0.001～10重量%、好ましくは0.01～3重量%である。

【0007】また、本発明における界面活性剤とは、ショ糖脂肪酸エステル類、ステアリン酸ポリオキシシル類、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ポリオキシエチレンモノ脂肪酸エステル類等のエーテルに溶けにくい界面活性剤であり、これらを1種又は2種以上配合する。これらの界面活性剤の配合量は、製剤全量に対して0.001～10重量%、好ましくは0.0025～2重量%である。

30 【0008】本発明の懸濁液剤は以下の方法によって製造することができる。クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液などの有機酸系または無機酸系のpH調製剤を溶解した水溶液(pH2.0～5.0)に、防腐剤、甘味剤を加え完全に溶解する。その溶液に界面活性剤、増粘剤を加え均一に分散した後、イブプロフェンや必要により他の解熱鎮痛薬、筋弛緩薬、鎮座薬、抗ヒスタミン薬、交感神経興奮薬、香料などを加え、混合物全体をホモミキサーで均一に分散する。さらに、精製水を加えて全量を100重量%に調整した後、10～20分間加熱処理する。

40 【0009】ここで、加熱処理の温度は55～65℃の範囲であり、好ましくは60℃である。また、本発明の懸濁液剤のpHの範囲は2.0～5.0で、好ましくは2.5～4.0である。

【0010】本発明の懸濁液剤は、イブプロフェンを1～60mg/mlを配合することができる。また、必要により他の解熱鎮痛薬、筋弛緩薬、鎮座薬、抗ヒスタミン薬、交感神経興奮薬等を配合することができる。

【0011】

50 【発明の効果】本発明により、イブプロフェンの遊離を抑え安定なイブプロフェン懸濁液剤が提供され、また服

用時の刺激感、苦味が除去或いは軽減されたイブプロフェン懸濁液剤を提供された。

【0012】

【実施例】次に、実施例及び試験例を示し本発明を詳細に説明する。

実施例1

pH調製剤（リン酸緩衝液）を溶解した水溶液（pH 3.0）に、防腐剤、甘味剤を加え完全に溶解した。その溶液に界面活性剤としてTO10M、増粘剤としてキサンタンガムを加え均一に分散した後、イブプロフェン及び他の薬物としてリン酸ジヒドロコデインを加え、混合物全体をホモミキサーで均一に分散した。精製水を加えて全量を100%に調整した後、55～65℃の範囲で20分間加熱処理した。

（30ml中）

イブプロフェン	144mg
TO10M	3.75mg
キサンタンガム	90mg
甘味剤	10000mg
防腐剤	適量。

【0013】実施例2

実施例1と同様の方法にて以下の成分を含有する懸濁液を得た。

（30ml中）

イブプロフェン	144mg
TO10M	3.75mg
キサンタンガム	60mg
甘味剤	10000mg
防腐剤	適量。

【0014】実施例3

実施例1と同様の方法にて以下の成分を含有する懸濁液を得た。

（30ml中）

イブプロフェン	150mg
リン酸ジヒドロコデイン	8mg
TO10M	7.5mg
キサンタンガム	60mg
甘味剤	10000mg
防腐剤	適量。

【0015】実施例4

実施例1と同様の方法にて以下の成分を含有する懸濁液を得た。

（30ml中）

処方例（30ml中）

イブプロフェン	450mg
界面活性剤（TO10M）	0.0025～0.100重量%
pH	3.0

<結果>結果を下記表1に示した。界面活性剤（TO10M）適性濃度は、非常に低濃度0.0025～0.05重量%で有効であり、60℃、20分での加熱処理によ

*イブプロフェン	100mg
アセトアミノフェン	200mg
マレイン酸クロルフェニラミン	2.5mg
塩酸メチルエフェドリン	20mg
TO10M	7.5mg
キサンタンガム	60mg
甘味剤	10000mg
防腐剤	適量。

【0016】実施例5

10 実施例1と同様の方法にて以下の成分を含有する懸濁液を得た。

（30ml中）

イブプロフェン	200mg
リン酸ジヒドロコデイン	8mg
マレイン酸クロルフェニラミン	2.5mg
d1-塩酸メチルエフェドリン	20mg
塩化リゾチーム	30mg（力価）
TO10M	7.5mg
キサンタンガム	90mg
甘味剤	10000mg
防腐剤	適量。

【0017】実施例6

実施例1と同様の方法にて以下の成分を含有する懸濁液を得た。

（30ml中）

イブプロフェン	200mg
リン酸ジヒドロコデイン	8mg
塩酸プロムヘキシシ	12mg
マレイン酸クロルフェニラミン	2.5mg
d1-塩酸メチルエフェドリン	20mg
塩化リゾチーム	30mg（力価）
TO10M	7.5mg
デキストラン	45mg
甘味剤	10000mg
防腐剤	適量。

【0018】試験例1 [界面活性剤濃度の検討]

<実験方法>下記処方例で示した液剤を常温または60℃、20分の条件で加温し、室温まで冷却した後一晩室温放置し、遠心分離でイブプロフェン粒子を落とした後、上澄みを0.2μmのフィルターで濾過しHPLC法で遊離イブプロフェン濃度を定量した。

【0019】

*

り遊離イブプロフェン濃度は著しく低下した。

【0020】

【表1】

遊離イブプロフェン濃度

界面活性剤 (TO10M) 濃度 (%)

0.0025 0.005 0.025 0.05 0.1

加熱前	28.0	28.3	39.9	76.3	134.4
加熱後	22.8	26.5	29.7	36.5	91.6

(単位: $\mu\text{g}/\text{ml}$)

【0021】試験例2 [増粘剤 (ポリマー) の濃度の検討]

<実験方法> 下記処方例で示した液剤を常温または60℃、20分の条件で加熱し、室温まで冷却した後一晩室温放置し、遠心分離でイブプロフェン粒子を落とした後、上澄みを0.2 μm のフィルターで濾過しHPLC法で遊離イブプロフェン濃度を定量した。

【0022】

【表2】

処方例 (30ml)

	キサンタンガム処方	CMC-Na処方
イブプロフェン	450mg	450mg
TO10M	7.5mg	7.5mg
キサンタンガム	0.05~1.0%	0
CMC-Na	0	0.05~1.0%
pH	3.0	3.0

【0023】<結果>ポリマーの種類により遊離イブプロフェンの挙動が異なり、界面活性剤的な作用の小さいポリマーが有効であることがわかった。また、60℃、20分での加熱処理により遊離イブプロフェン濃度は著しく低下した。

【0024】

【表3】

遊離イブプロフェン濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

増粘剤濃度 (%)	0.05	0.1	0.3	0.5	1.0
キサンタンガム					
加熱前	50.1	43.7	4.7	ND	ND
加熱後	10.3	14.5	ND	ND	ND
CMC-Na					
加熱前	86.7	88.5	79.0	63.0	35.0
加熱後	76.5	74.9	63.6	54.6	20.5

(単位: $\mu\text{g}/\text{ml}$)

【0025】ND: not determined.

【0026】試験例3 [安定性の検討]

<実験方法> 表4の比較例1処方で、増粘剤、界面活性剤、防腐剤、甘味剤、pH調製剤、香料、イブプロフェンを配合した水懸濁液をホモジナイザーで調製し、60~70℃で20分加熱後、水で室温まで冷却し、翌日に5、25、40、50、65℃の温度で1週間保存し、室温に戻した後、安定性を評価した。

【0027】

【表4】

処方例 (mg/30ml)

	比較例1	実施例1	実施例2
イブプロフェン	144	144	144
TO10M	30	3.75	3.75
キサンタンガム	30	90	60
CMC-Na	30	0	0
甘味剤	10000	10000	10000
防腐剤	適量	適量	適量
pH	3.0	3.0	3.0

【0028】<結果>結果を表5に示した。増粘剤、界面活性剤、防腐剤、甘味剤、pH調製剤、香料、イブプロフェンを配合した水懸濁液をホモジナイザーで調製し、60~70℃で20分加熱することにより低温での安定性が向上した。

【0029】

【表5】

安定性

処方 (比較例1)	5℃	25℃	40~65℃
加熱処理あり			
外観	×	○	○
結晶沈澱	×	△	○
加熱処理なし			
外観	×	×	ND
結晶沈澱	×	△	ND

【0030】※評価方法

30 外観: 懸濁液の白色度を目視で判断し、白色度が変化なし~殆どなしのものを合格(○)、変化あり~著しく変化あり(薄白化)のものを不合格(×)、その中間のものを(△)として表した。

結晶沈澱: 沈降した結晶の大きさを目視で判断し、結晶の大きさが変化なし~殆ど変化なしのものを合格(○)、増大した~著しく増大したものを不合格(×)、その中間のものを(△)として表した。

【0031】試験例4 [低温安定性の検討]

40 <実験方法> 試験例3の成分を配合し、更に65℃、20分間加熱後、水で室温まで冷却し、翌日に5、25、40、50、65℃の温度で1週間保存し、室温に戻した後安定性を調べた。

【0032】<結果>結果を表6に示した。

①比較例1のような特開平1-258618や特開平2-286615に示されている組成例 (界面活性剤0.1%以上 CMC-Na添加系) では、低温5℃での懸濁液の安定性が劣り商品上好ましくない。

②本発明の組成物では低温安定性、高温安定性共に優れていた。

50 【0033】

【表6】
安定性

処方		5℃	25℃	40～65℃
比較例1	外観	×	△	○
	結晶沈澱	×	△	○
実施例1	外観	○	○	○
	結晶沈澱	○	○	○
実施例2	外観	○	○	○
	結晶沈澱	○	○	○

*【0034】※評価方法

外観：懸濁液の白色度を目視で判断し、白色度に変化なし～殆どなしのものを合格(○)、変化あり～著しく変化あり(薄白化)のものを不合格(×)、その中間のものを(△)として表した。

結晶沈澱：沈降した結晶の大きさを目視で判断し、結晶の大きさが変化なし～殆ど変化なしのものを合格(○)、増大した～著しく増大したものを不合格(×)、その中間のものを(△)として表した。

10

*

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁵A 6 1 K 47/34
47/36

識別記号

庁内整理番号

F I

A 6 1 K 47/34
47/36

技術表示箇所

H
Z
J
L

(72)発明者 中島 俊明

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(72)発明者 角田 健司

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内